

## **Waarom nu?**

Rede uitgesproken door

**Prof. Dr. M.D. Ferrari**

Bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar  
op het vakgebied van de neurologie,  
in het bijzonder “hoofdpijn en gerelateerde aanvalsgewijze aandoeningen”  
aan de Universiteit Leiden  
op 31 januari 2003

Aan mijn ouders

Mijnheer de Rector Magnificus,  
Zeer gewaardeerde toehoorders,  
Dear friends from Europe and the US, welcome to this traditional ceremony.

Stelt u voor. U heeft u gehaast om op tijd hier aanwezig te zijn. Ineens ziet u gekleurde, gekartelde figuren en zwarte gaten in het gezichtsveld. Delen van mijn gelaat en toga zijn weggefallen. Uw nekspieren verkrampen. Mijn stem klinkt pijnlijk luid en de parfum van uw buurvrouw ruikt onaangenaam scherp. U kijkt naar de uitgang, want u weet wat er gaat komen. Een heftig bonkende, schele hoofdpijn, die erger wordt bij elke beweging van het hoofd. U weet dat u gaat overgeven. En u denkt: ... waarom nu ? .....

### Epidemiologie

Heeft u enig idee, hoe groot de kans is dat dit iemand hier vandaag overkomt

- Is deze kans klein, minder dan 25% ?
- Is deze kans aanmerkelijk, tussen de 25% en 50% ?
- Of is deze kans groter dan 50% ?

Een oratie is een openbare les. Volgens de nieuwe Leidse onderwijsnormen dient onderwijs tegenwoordig interactief te geschieden. Dit geldt dus ook voor een oratie. U dient actief te participeren. Mijn hoogste academische bazen zijn dan ook speciaal hier aanwezig om streng toe te kijken, of we er ons niet met een “Jantje van Leiden” van afmaken.

Ik wil een experiment doen en u daarom nu verzoeken uw hand op te steken als u denkt dat de kans dat iemand uit deze zaal vandaag een migraine aanval krijgt:

- ⇒ Kleiner is dan 25% ?
- ⇒ Tussen de 25% en 50% is ?
- ⇒ Groter is dan 50% ?

Meer dan 12% van de Nederlandse bevolking, dus 2 miljoen Nederlanders, heeft minimaal één migraine aanval per jaar. De helft hiervan heeft meer dan 18 aanvallen per jaar, en één tiende, dus 200.000 Nederlanders, hebben wekelijks aanvallen. Migraine aanvallen duren meestal één dag of langer.

In deze zaal zitten ongeveer 300 volwassenen. Dit betekent dat er minstens 36 actieve migraineurs zijn, in elke bank minstens één. Dus, 36 personen x minstens 18 aanvallen, gedeeld door 365 dagen = per dag bijna 2 personen die een aanval krijgen. De kans op een aanval is dus 100%.

### Waarom nu ?

- Waarom krijgt iemand nu juist nu een aanval?
- Waarom ontspoot een levenslang aanwezige hersenafwijking nu juist nu?

- Zijn er uitlokkende factoren aan te wijzen?
- Kunnen deze bij iedereen een aanval uitlokken, of alleen bij gevoelige personen?
- Welke biochemische mechanismen zijn hierbij betrokken?
- En kunnen we deze mechanismen blokkeren en daardoor aanvallen behandelen of voorkomen?

Deze vragen vormen de basis van het Leidse onderzoek naar aanvalsgewijze hersenaandoeningen. *Wetenschappelijke kruisbestuiving*, door het bestuderen van verschillen de ziekten met gemeenschappelijke kenmerken, en *multidisciplinaire samenwerking*, zijn hierbij de sleutelwoorden. Het onderzoek naar migraine zal ik hier als een leidraad gebruiken.

### Hoofdpijnonderzoek in de historie

De Leidse Universiteit heeft een onderzoekstraditie hoog te houden in hoofdpijn. In de 16<sup>e</sup> eeuw wijdde Pratensus, in zijn boek “de cerebri morbis”, maar liefst 9 hoofdstukken hieraan, en was Johannes Heurnius de eerste Leidse hoogleraar die zich bezighield met hoofdpijn. In de 17<sup>e</sup> eeuw postuleerde de Leidse alumnus Johan van Beverwijck dat hoofdpijn ontstaat door prikkeling van de hersenvliezen. Voortbouwend op deze theorie, en op de ontdekking door Leonardo da Vinci van bloedvaten in de hersenvliezen, postuleerde Thomas Willis uit Oxford, in zijn “de anima brutorum”, dat verwijding van bloedvaten hoofdpijn geeft door rekking van de omringende zenuwen. Nu nog steeds een belangrijke theorie voor migraine hoofdpijn. In diezelfde periode legde de Leidse Hoogleraar Johannes van der Linden, in diens boek “de hemicrania menstrua”, voor het eerst een verband tussen menstruatie en migraine.

### De hoofdpijnpatiënt: vroeger en nu

De Grieks-Romeinse arts Araetaeus van Cappadocia onderscheidde in de eerste eeuw na Christus drie vormen van hoofdpijn:

- “*Cephalalgia*”, kortdurende, lichte hoofdpijnen, het best te vergelijken met “aanvallen van spanningshoofdpijn”;
- “*Cephalea*”, chronische ernstige hoofdpijnen, wat wij tegenwoordig “chronische spanningshoofdpijn” zouden noemen; en
- “*Heterocrania*”, bestaande uit:
  - o éézijdige hoofdpijn;
  - o misselijkheid, galspugen, overgevoeligheid voor licht en geuren; en
  - o oogverschijnselen;

Dit is onmiskenbaar migraine. De oogverschijnselen, of te wel het *visuele aura*, werden pas in de 17<sup>e</sup> eeuw gedetailleerd beschreven door Johann Wepfer uit Schaffhausen.

In de tweede eeuw introduceerde Galenus de term “*Hemicrania*”, halfzijdige hoofdpijn. Dit verbasterde tot “*megrim*” en vervolgens, onder invloed van de Franse schrijver Rabelais, tot “*migraine*”, granaat ontploffing. In Amerika ontstond de term *migraine*. Alhoewel migraine éézijdige hoofdpijn betekent kan migraine hoofdpijn best dubbelzijdig zijn of tijdens een aanval verspringen.

### **Beroemde migraine patiënten**

We kennen vele beroemde migraineurs, zoals Charles Darwin, de componisten Chopin en Mahler, de schrijver Tolstoy, en Thomas Jefferson. Diens gedeeltelijk naamgenoot, en eveneens ex-president van Amerika, William Jefferson Clinton maakte zich eeuwen later onsterfelijk vanwege zijn sex-hoofdpijnen. Freud dacht dat zijn migraine kwam door seksuele frustratie en verwerkingsproblematiek. Hij legde hiermee een stevige basis voor het bagatelliseren van de ziekte.

### **De aanval**

Migraine manifesteert zich in aanvallen van één tot drie dagen. Tussendoor is de patiënt klachtenvrij. Iemand is bv. op dinsdag nog kerngezond, meldt zich twee dagen ziek, en komt op vrijdag weer werken. Als dit regelmatig gebeurt gaan omgeving en arts vaak twifelen of dit niet door stress komt.

Wijlen Wim Smit, oud-voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Hoofdpijn Patiënten, vat het zo treffend samen:

“Als je ze ziet, hebben ze het niet. Als ze het hebben, zie je ze niet”

Ontegenzeggelijk bemoeilijkt dit de diagnose en therapie. Slechts bij 50% van de patiënten wordt migraine herkend en slechts een kwart krijgt adequate behandeling.

In een blad voor huisartsen, stelt een Nederlands hoogleraar in de sociale geneeskunde, ik citeer, “het is gebleken dat het belangrijkste therapeuticum bij .. migraine .. geruststelling en uitleg is.... De patient [met migraine of cluster hoofdpijn] heeft meer baat bij de zoektocht naar de onderliggende ... [stressfactoren] .. dan bij het uitproberen van .. medicijnen.....”.

Begrijpt u nu waarom twee derde van de migraineurs geen arts meer bezoekt?

### **Waarom krijgt iemand migraine aanvallen?**

Iedereen kan wel eens een migraine aanval krijgen. Dit op zich, is niet abnormaal. Het wordt pas een ziekte als de aanvallen zich herhalen.

De kans op aanvallen wordt bepaald door de drieslag van de 19<sup>e</sup> eeuwse Franse filosoof Hippolyte Taine: race, milieu, moment. *Race* staat hier voor de door meerdere genen bepaalde aanleg, de verlaagde prikkeldempel. *Milieu* staat voor aanvalsuitlokkende factoren en voor omgevingsfactoren zoals vermoeidheid, menstruatie of infecties, die de prikkeldempel, de weerstand, tijdelijk verder kunnen verlagen. *Moment* staat voor het tegelijkertijd optreden van aanvals- en prikkeldempelverlagende factoren waardoor de aanval ontstaat. Dergelijke ziekten noemen we *multifactoriële aandoeningen*, net als bv. hoge bloeddruk en asthma.

### Aanvalsuitlokkende factoren

Promovendus Guus Schoonman en klinisch-neurofysioloog Prof. van Dijk bestuderen welke factoren aanvallen kunnen geven. Dit onderzoek wordt bemoeilijkt door “*recall bias*”. Als je iemand achteraf vraagt naar mogelijke oorzaken voor de aanval, is er altijd wel een aan te wijzen, zeker als er al vóóroordelen zijn.

Vrouwen hebben de hardnekkige gewoonte, de menstruatie de schuld geven van hun aanvallen. Dagboek studies tonen echter slechts zelden een echte relatie. Jaarlijks worden talloze baarmoeders hiervoor onterecht verwijderd.

In uitzonderlijke gevallen kunnen chocolade, kaas, of andere voedsel migraine-achtige verschijnselen geven. Amsterdamse dietisten propageren nu dieten en stellen dat “migraine in verreweg de meeste gevallen veroorzaakt wordt door voedselallergie”. Wat een onzin.

Ook patiënten denken vaak dat bv. chocolade aanvallen kan uitlokken. Dit berust echter op omkering van oorzaak en gevolg. Vlak vóór een aanval bemerken velen dat ze depressief of juist hyperactief worden, of dat ze vocht vasthouden met pijnlijke gezwollen borsten, of dat ze trek krijgen in chocola of ander voedsel. Dit duidt op een ontregeling, vroeg in de aanval, van de hypothalamus, een belangrijke kern in de hersenen. Kortom, de aanval lokt het eten van chocola uit, niet omgekeerd.

Wijn is een andere vermeende uitlokker van migraine. Althans de Engelsen beschuldigen altijd rode wijn, terwijl voor de Fransen juist witte wijn de boosdoener is.

- ⇒ Wie gelooft dat rode wijn migraine geeft?
- ⇒ Wie witte wijn?
- ⇒ En wie geen van beide?

“*Stress*” wordt ook altijd genoemd. Klinisch onderzoek, echter, suggereert eerder een beschermende werking van stress, terwijl juist het *wegvallen van stress* aanvallen geeft. Ik noem migraine in het weekend of tijdens vacaties.

## Provocatieproeven

Bepaalde chemicaliën kunnen aanvallen uitlokken. Recent bleek de stof sildenafil aanvallen te provoceren, zonder verwijding van de bloedvaten in de hersenen.

Neuroradioloog Dick Bakker heeft een methode ontwikkeld om het effect van sildenafil op bloedvaten in de hersenvliezen te bestuderen. U kunt zich nog aanmelden als proefpersoon voor deze provocatie studie met sildenafil, beter bekend als Viagra.

## Het Leids genetica onderzoek naar migraine: het begin

Begin 1990 verwees collega neuroloog Paul Bos mij twee grote families met “*Familiäre Hemiplegische Migraine*”. FHM is een zeldzame, erfelijke, ernstige vorm van migraine, met uren, soms dagen durende halfzijdige verlammingen. Eind 1991 reageerde Prof. Rune Frants met typisch Fins enthousiasme op mijn vraag of hij genetisch onderzoek wilde doen naar een veel voorkomende aandoening: “dat moeten we maar eens proberen”. Kort tevoren had hij het gen gelocaliseerd voor een zeldzame spierziekte. Zoals hij placht te zeggen, zo’n aandoening waar “meer onderzoekers dan patiënten van zijn”.

## Het FHM calciumkanaal gen

In 1996 ontdekten Roel Ophoff en Gisela Terwindt het eerste gen voor FHM. Het gen codeert voor calciumkanalen op zenuwcellen. Dit zijn openingen in de celwand waardoor calcium de zenuwcel in kan. Dit mechanisme reguleert o.a. de afgifte van neurotransmitters, dat zijn boodschapperstoffen die signalen overdragen van de ene zenuwcel naar de andere. Bij FHM zijn er mutaties in het calciumkanaal gen waardoor een verstoring ontstaat van de afgifte van neurotransmitters. Dit leidt tot *miscommunicatie* in de hersenen. Er was ook een kleine miscommunicatie met de pers. De Telegraaf kopte op de voorpagina: “ontdekking migraine gen .... door onderzoekers van de RUL, de Rijksuniversiteit Limburg .....”.

Het FHM calcium kanaal blijkt ook een rol te spelen bij gewone migraine. Hoe precies wordt onderzocht in een groot Europees onderzoeksconsortium waarvan vele onderzoeksleiders vandaag hier in de zijbeuken zitten. Wij verwachten hierbij veel van geavanceerde “systems biology” technieken. Hiermee kunnen biochemische veranderingen in de hersenen geanalyseerd worden. Wij hopen dankzij de recente genomics subsidie voor het LUMC de oude samenwerking met Prof. Jan van der Greef weer te hervatten.

## Van patiënt naar migraine muis, en .... terug

Muis en mens blijken 35.000 genen te hebben waarvan er slechts 200 verschillen. Dr. Arn van den Maagdenberg en promovendus Rob van de Ven introduceerden onlangs twee menselijke FHM mutaties in het genoom van muizen. Deze “migraine muizen”

bieden de unieke mogelijkheid om de complexe gevolgen van migraine mutaties te bestuderen. De eerste studies van Jaap Plomp suggereren een overdreven sterke afgifte van neurotransmitters, zowel continue, als in reactie op prikkels.

### **Collateral benefits**

Als er bij een precisie bombardement per ongeluk ook andere doelen geraakt worden, noemen militaire deskundigen dat “collateral damage”. In de wetenschap kennen we “collateral benefits” of te wel “kruisbestuiving”. Behalve FHM blijken mutaties in het calciumkanaal gen ook andere hersenziekten te geven.

Sommige mutaties geven een stoornis van het cerebellum, de kleine hersenen. Dit veroorzaakt *coördinatie stoornissen*, met schokkerige bewegingen en dronken spraak. Ook bij migraineurs kunnen lichte coördinatie stoornissen voorkomen.

Andere mutaties veroorzaken *aanvallen* van uren-durende, ernstige coördinatie stoornissen. Niet zelden worden dergelijke patiënten opgesloten vanwege vermeende openbare dronkenschap.

Het calciumkanaal gen kan ook *epilepsie* geven. Dit bevestigt de overeenkomsten tussen migraine en epilepsie en past goed in het epilepsie onderzoek van promovenda Petra Tijink en Prof. Brouwer.

Tenslotte een dramatisch ziektebeeld. In 1985 verscheen een publicatie over een Australische familie met ernstige migraine aanvallen die gepaard gingen met een dodelijke zwelling van de hersen. De aanvallen werden uitgelokt door lichte schedel trauma's. Vijftien jaar later vonden wij een mutatie in het calciumkanaal gen. Dezelfde mutatie vonden wij ook bij een 16 jarig Engels meisje, dat overleden was na enkele lichte klappen op het hoofd. Ook zij had een ernstige hersenzwelling. Kennelijk predisponeert deze mutatie tot een ongebreidelde vochtophoping in de hersenen na een licht schedel trauma.

### **FHM Na/K ATPase gen**

Het zijn momenteel opwindende tijden. Afgelopen week werd een tweede gen voor FHM ontdekt. Het codeert voor een Na/K pomp, een eiwit dat natrium de cel in pompt en kalium de cel uit. Mutaties in dit gen geven een toename van natrium in zenuwcellen en van kalium rondom zenuwcellen.

Dit verlaagt de drempel voor “cortical spreading depression”, een complexe verstoring van de hersenschors, leidend tot migraine aura's. Toename van natrium in zenuwcellen leidt, via toename van het calcium, tot versterkte afgifte van neurotransmitters. Een situatie sterk gelijkend op die bij afwijkingen in het calciumkanaal gen. Inmiddels heeft promovenda Kaate Vanmolkt bij twee van onze eigen FHM families, mutaties in het gen gevonden. Eén hiervan geeft ook epilepsie.



### **Andere migraine genen**

Naast FHM genen zijn er nog een aantal andere genen waarvan wij de rol bij migraine bestuderen. Promovenda Saskia Lesnik Oberstein onderzoekt, samen met het trio Haan, Breuning en Bakker, de ziekte CADASIL dat veroorzaakt wordt door mutaties in het Notch3 gen. Deze geven ernstige afwijkingen van de kleine bloedvaten, met herseninfarcten, dementie en vaak ook migraine. Dr. Arn van den Maagdenberg probeert het ziektegen te vinden, op chromosoom 3, in een grote familie in Noord-Holland met ernstige afwijkingen van de bloedvaten. In het netvlies leiden deze tot blindheid. In de handen tot extreme vaatverkramping bij koude, het syndroom van Raynaud. De meeste patiënten hebben ook migraine.

### **Migraine genen in geïsoleerde bevolkingen**

In de gewone bevolking vindt continue menging plaats van genen. Mensen met verschillende genetische achtergronden huwen met elkaar en krijgen kinderen. Hierdoor zijn, in de loop der eeuwen, vele genen een rol gaan spelen bij migraine, met elk slechts een beperkte bijdrage aan het ziekteproces. Dit bemoeilijkt het identificeren van genen. In besloten gemeenschappen zoals Katwijk en St. Willibrord heeft een dergelijke menging van genen slechts beperkt plaatsgevonden. Hierdoor is het aantal ziekte genen beperkt en de individuele bijdrage sterker. Dit vergemakkelijkt het opsporen van ziekte genen.

De Centrale Vallei van Costa Rica is een dergelijk genetisch isolaat. Er wonen nu anderhalf miljoen, geïsoleerd opgegroeide, nakomelingen van 86 Andalusische families uit de 16<sup>e</sup> eeuw. Samen met de Universiteit van San Jose probeert promovenda Esther Kors hier migraine genen te identificeren. Wijlen Lodewijk Sandkuyl heeft hiertoe speciale biostatistische technieken ontwikkeld. Het onverwachte overlijden van deze aimabele, unieke en feitelijk onmisbare genetisch statisticus, heeft ons allen verbijsterd.

### **Geeft migraine permanente afwijkingen ?**

Samen met Dr. Lenore Launer en Prof. Mark van Buchem, toonde promovendus Mark Kruit, in een groot MRI bevolkingsonderzoek, aan dat herhaalde migraine aanvallen blijvende veranderingen in de hersenen kunnen geven. De klinische implicaties hiervan zijn nog onzeker. Migraine is dus in ieder geval niet zomaar een voorbijgaand ongemak.

### **Behandeling van migraine**

Migraine dient adequaat behandeld te worden. De oude Egyptenaren boorden een gat in het hoofd om, zoals zij dat noemden, de *ges tep*, de halfzijdige hoofdpijn, te verlichten. Tegenwoordig onderscheiden we *preventieve* behandelingen, om aanvallen te voorkómen, en behandeling *tijdens* een aanval om de verschijnselen te onderdrukken.

*Preventie* van aanvallen door uitlokkende factoren te vermijden, blijkt in de praktijk teleurstellend. Profylactische medicijnen geven een hogere kans op succes. Echter, geen van de huidige profylactica is specifiek tegen migraine. Hierdoor is de kans op succes beperkt en die op bijwerkingen groot. Het ontwikkelen van specifieke migraine profylactica vormt één van de belangrijkste einddoelstellingen van ons migraine onderzoek. Samenwerking met de Industrie is hierbij essentieel, aangezien alleen zij de vertaalslag kunnen maken van een “drug target” naar een medicijn.

### **Ergotamine**

In 1868 propageerde de Engelse KNO arts Edward Woakes om ergotamine te gebruiken tegen migraine, vanwege het sterk vaatvernauwend effect. Het middel werd toen al eeuwenlang gebruikt als “pulvis ad partum”, om de bevalling in gang te zetten.

De klinische toepassing van ergotamine wordt echter belemmerd door het onvoorspelbare farmacologische gedrag en de vele bijwerkingen. Berucht is het “*ergotisme*”. Te veel ergotamine leidt hierbij tot ernstige verkramping van de bloedvaten, waardoor ledematen en organen afsterven. Uiteindelijk sterft de ongelukkige een ellendige pijnlijke dood.

Sinds de 9<sup>e</sup> eeuw zijn talloze epidemieën van ergotisme, of te wel “*Sint Anthonius vuur*” beschreven. Pas in de 17<sup>e</sup> eeuw werd ontdekt dat ergotisme veroorzaakt werd door het eten van roggebrood dat geïnfecteerd was met “moeder koren”. Deze schimmel groeit in rogge-aren en produceert ergot.

### **De triptanen**

In de jaren tachtig ontrafelden Pat Humphrey, Pramod Saxena en anderen, de farmacologie van ergotamine en de neurotransmitter serotonine. Beide stoffen werken op een groot aantal receptoren. Dit zijn structuren op zenuwcellen die zorgdragen voor de doorgifte van signalen. Het bleek dat stimulatie van serotonine type-1 receptoren voldoende is om een migraine aanval te stoppen. Stimulatie van andere receptoren geeft alleen maar bijwerkingen en is dus overbodig. Dit leidde uiteindelijk tot het sumatriptan en de andere triptanen. Deze middelen stimuleren alleen serotonine type-1 receptoren en nauwelijks andere receptoren.

De eerste gecontroleerde studies met de onderhuidse injectievorm van sumatriptan werden in Nederland in 1988 uitgevoerd. Doodzieke patiënten uit het hele land kwamen tijdens aanvallen kotsend de kliniek binnen om vervolgens a.h.w. aan de naald weer op te knappen. Ik ben de oude garde van de verpleging nog eeuwig dankbaar voor hun hulp indertijd.

## **Chronisch dagelijkse hoofdpijnen**

Te veel van het goede kan ook kwaad. Te veel gebruik van hoofdpijnstillers en/of cafeïne-houdende dranken kan bij sommige hoofdpijn patiënten leiden tot toename van de hoofdpijnen. In de loop der jaren krijgen ze steeds vaker last van hoofdpijn waardoor ze steeds frequenter hoofdpijnstillers en/of cafeïne gaan gebruiken. Er ontstaat een vicieuze verslavingscirkel, uiteindelijk leidend tot dagelijkse hoofdpijnen en dagelijks gebruik van hoofdpijnstillers en/of veel cafeïne. Met name ergotamine en pijnstillers in combinatie met cafeïne, zijn berucht, maar ook alleen te veel cafeïne kan dit veroorzaken. Afkicken is de enige remedie. Na een korte periode van vergering nemen de hoofdpijnklachten sterk af. Illustratief is het verhaal van een 16 jarig meisje dat dagelijks twee liter cola dronk. Na staken verdwenen haar dagelijkse hoofdpijnen volledig. Een patiënt van Prof. Lipton uit New York ontkende bij herhaling te veel cafeïne te gebruiken. Pas bij het derde consult bleek hij verslaafd aan .... Liptonice Icetea.

Samen met het quintet Knuisting Neven, Zitman, Spinhoven, Laan en Rosendaal, onderzoekt promovenda Natalie Wiendels 20.000 ongeselecteerde personen uit de Nederlandse bevolking. Vier procent blijkt last te hebben van dagelijkse hoofdpijnen, ook kinderen. Het merendeel gebruikt te veel pijnstillers, die zonder recept bij de drogist verkrijgbaar zijn, en waardoor de huisarts vaak niet op de hoogte is. Extrapolerend naar de totale Nederlandse bevolking betekent dit dus vele honderdduizenden Nederlanders met dagelijkse hoofdpijnen. Momenteel wordt het effect van een gecontroleerd onttrekkingsprotocol in de huisartsenpraktijk onderzocht.

## **Triptanen of gewone pijnstillers?**

Wereldwijd beschouwen de meeste hoofdpijndeskundigen en patiënten triptanen als de meest effectieve antimigraine middelen. Enkele Nederlandse artsen vragen zich echter in de lekenpers af, of triptanen eigenlijk wel beter zijn dan goedkope pijnstillers zoals aspirine.

In de 5<sup>e</sup> eeuw voor Christus wist Hippocrates al dat de bast van de wilgenboom een pijnstillend effect heeft. Sinds 1164 wordt in de Sanjusangen-do temple in Kyoto jaarlijks de Yanagi-no-Okaji ceremonie gehouden ter verering van de wilgenboom, die de vreselijke hoofdpijnen van de toenmalige keizer Go-shirakawa had genezen. In 1829 werd het salicine uit de bast van de wilgenboom, de salix, geïsoleerd. In 1897 synthetiseerde de Duitse chemicus Felix Hoffmann acetylsalicylzuur, of te wel aspirine.

Aspirine is goedkoop, kan goed werkzaam zijn bij lichtere vormen van migraine, en is gewoon bij de drogist te koop. Daarom proberen patiënten altijd eerst deze middelen. Bij onvoldoende baat gaan ze echter naar een arts voor beter medicatie. Sommige Nederlandse artsen propageren dan, om naast geruststelling, wederom eerst gewone pijnstillers voor te schrijven.....

De logica hierachter is het prijsverschil en dat er geen bewijs is dat triptanen effectiever zijn dan gewone pijnstillers. Dit klopt inderdaad voor de verouderde effectmaten. Echter niet voor de moderne, klinisch veel relevantere effectmaten, zoals het percentage patiënten dat binnen twee uur pijnvrij is. Helaas zijn er geen studies met dit als primaire uitkomstmaat.

De klinische ervaring is dat patiënten met *lichte* migraine het veelal goed doen op gewone pijnstillers, maar dat patiënten met *ernstiger* vormen van migraine meestal triptanen nodig hebben. In een unieke en wereldwijd door hoofdpijndeskundigen en methodologen geroemde studie, werd deze klinische indruk ondubbelzinnig bevestigd. Helaas negeren de Nederlandse critici deze resultaten vanwege de onconventionele studie opzet. Zij pleiten voor traditionele vergelijkende studies. Maar is dat zinvol?

### Preferentie studies

Er is een verschil tussen het aantonen dat een nieuw middel werkzaam is, en het aantonen dat een nieuw middel beter is dan een ouder, eveneens werkzaam middel.

Werkzaamheid wordt aangetoond door het nieuwe middel te vergelijken met placebo, een nepmiddel zonder effect. Hiervoor wordt meestal één primaire effectmaat gebruikt. Voor het aantonen dat een nieuw middel beter is dan een ouder middel, is dat onvoldoende. Aangezien beide middelen werkzaam zijn is het moeilijk een statistisch verschil aan te tonen. Belangrijker nog, er spelen meerdere factoren een rol, zoals bijwerkingen. Neem de marathon renster die met een profylacticum van zes migraine aanvallen per maand naar één per zes weken ging. Desondanks was zij ontevreden. Ze was 12 kg aangekomen, waardoor haar marathontijd met een half uur was toegenomen.

Traditionele studies zijn derhalve minder geschikt om twee werkzame middelen te vergelijken. Preferentie studies lijken geschikter. Hierbij gebruiken patiënten eerst het ene middel gedurende een bepaalde periode, en dan het andere, zonder te weten wanneer zij welk middel gebruiken. Hierna spreken zij hun voorkeur uit voor één der middelen. Deze is een afweging van meerdere, voor die patiënt belangrijke factoren. Binnenkort gaan in Leiden twee preferentie studies tussen een triptaan en een gewone pijnstiller van start. Wij hopen hiermee een constructieve bijdrage te leveren aan deze soms wat al te emotionele discussie.

### Nieuwe migraine middelen

Triptanen zijn geen wondermiddelen. Er wordt naarstig gezocht naar verdere verbeteringen. Belangrijk hiervoor is een beter begrip van de verschillende werkingsmechanismen van triptanen.

Migraine hoofdpijn en de begeleidende verschijnselen ontstaan door activatie van het trigemino-vasculaire systeem. Dit bestaat uit verbindingen van bepaalde zenuwen vanuit de hersenstam naar bloedvaten in de hersenen en de hersenvliezen. In diermodellen hebben triptanen een viertal effecten binnen dit systeem.

- 1) vernauwing van verwijde bloedvaten;
- 2) blokkade van zenuwactiviteit in de hersenstam;
- 3) remming van het vrijkomen van vaatverwijdende eiwitten uit de zenuwuiteden rondom de bloedvaten in de hersenvliezen, en daardoor preventie van een steriele ontstekingsreactie;
- 4) remming van overgevoeligheid van zenuwen in de hersenstam;

Geen van deze effecten is ooit overtuigend aangetoond bij de mens. Promovendus Guus Schoonman bestudeert nu deze effecten met nieuwe MRI technieken bij de mens. Dit moet uiteindelijk leiden tot nieuwe aangrijpingspunten voor verbeterde antimigraine middelen.

### **Proof of concept studies**

De werkingshypothese van nieuwe middelen moet eerst getoetst worden in kleine *“proof of concept”* studies. Alleen bij positief resultaat wordt het middel verder onderzocht bij grotere populaties. Dit is een uitgelezen gebied voor nauwe samenwerking tussen de farmaceutische industrie, met specifieke kennis van het middel, en academische onderzoeksgroepen, met specifieke klinische expertise. Hierdoor kunnen academisch onderzoekers ook in een heel vroege fase nieuwe ziekteconcepten bestuderen.

Twee recente voorbeelden, beiden gecoördineerd door Dr. Krista Roon:

LY334370 is een experimentele stof die selectief werkt op serotonine-1F receptoren. Het heeft alleen effect op zenuwen en geeft geen vernauwing van bloedvaten, waardoor minder kans op ernstige bijwerkingen. In een studie bij slechts 99 patiënten konden wij de werkingshypothese bevestigen. Of dit middel ook klinisch toepasbaar is zal moeten blijken uit vervolgonderzoek bij vele duizenden patiënten.

CP-122,288 is een zeer sterke remmer van steriele ontstekingsreacties in dier modellen, zonder effect op bloedvaten. In een studie bij slechts 80 patiënten konden wij onomstotelijk aantonen dat deze stof NIET werkt bij migraine. Deze bevinding ontkrachtte een belangrijke hypothese voor migraine en voorkwamodeloze blootstelling van vele duizenden patiënten in vervolgstudies.

### **Samenwerken met de farmaceutische industrie ?**

Samenwerken met de farmaceutische industrie is een controversieel onderwerp. Sommige zeer gerespecteerde wetenschappers kunnen hier uiterst emotioneel over worden. Een objectieve discussie is ineens niet meer mogelijk. De academische vrij-

heid en de wetenschappelijke ethiek zouden in het gedrang komen. In het Nederlands Neurologen blad verschijnt binnenkort een interview met een vooraanstaand Nederlands wetenschapper; met toestemming citeer ik daaruit de volgende stelling:

“Universitaire onderzoekers zouden bij voorkeur geen onderzoek met de farmaceutische industrie moeten verrichten, en zeker niet naar middelen die reeds op de markt verkrijgbaar zijn”

⇒ Zou u uw vinger willen opsteken, als u het eens bent met deze stelling ?

⇒ En wie is het oneens met deze stelling ?

Persoonlijk denk ik dat samenwerking absoluut noodzakelijk is om vooruitgang te boeken in de strijd tegen ziekten. Industrie en academie hebben complementaire kennis. Dat de belangen soms tegenstrijdig zijn, zie ik juist als een uitdaging, om daar op een goede manier mee om te gaan, en niet als een argument om dan maar niet samen te werken. Je kunt wel degelijk eerlijk en hoog gekwalificeerd onderzoek doen met de industrie. Uiteraard moeten er wel duidelijke en transparante afspraken zijn.

### **Andere aanvalsgewijze hersenziekten**

Tot slot wilde ik twee andere aanvalsgewijze hersenaandoeningen bespreken waarbij de hypothalamus een belangrijke rol speelt: cluster hoofdpijn en narcolepsie. Beide zijn zeldzame aandoeningen, zogenaamde “weesziekten”. Voor de farmaceutische industrie zijn ze financieel te riskant om medicijnen voor te ontwikkelen en voor publieke subsidiegevers, zoals NWO, zijn ze van te weinig algemeen belang.

### **Cluster Hoofdpijn**

Net als in de Middeleeuwen, geldt ook nu nog, “Kein Geld, kein Schweizer”. Pas dankzij een subsidie van de particulier gefinancierde Asclepiade Stichting, konden wij het Nederlands cluster hoofdpijn onderzoek opzetten. Promovenda Jorine van Vliet heeft, met hulp van alle Nederlandse huisartsen en neurologen, meer dan 2000 patiënten met cluster hoofdpijn verzameld. De grootste collectie ter wereld.

Deze patiënten worden geteisterd door 1-3 uur durende aanvallen van zeer intense pijn rondom of achter één oog. Alsof het oog eruit gedrukt wordt. De patiënt moet vaak op en neer lopen van de pijn. Twintig procent van de patiënten heeft elke dag één of meerdere aanvallen, vaak ook 's nachts. Tachtig procent heeft dit in clusters van enkele maanden, afgewisseld met aanvalsvrije perioden van maanden tot jaren.

De eerste gedetailleerde beschrijving van cluster hoofdpijn is uit 1745 van Gerard van Swieten, de meesterleerling van Boerhaave en stichter van de Weense medische school. Eerder al, in 1641, had de Amsterdamse chirurgijn Nicolaas Tulp, bekend van Rembrandt's Anatomische Les, in zijn “Observationes Medicae” zich verbaasd over

een Brabantse koopman. Deze had elke lente, gedurende twee weken, dagelijkse ondraaglijke hoofdpijnen, die elk twee uren duurden en die zelfs een Brabants koopman de mond snoerden.

Het stellen van de juiste diagnose kan soms vele jaren duren, bij de helft meer dan 3 jaar. Bij één derde van de patiënten worden onnodige ingrepen verricht, zoals operaties aan de kaakholten en neus, het trekken van tanden, of het doorbranden van zenuwknopen. Dit is dramatisch aangezien aanvallen veelal uitstekend behandeld kunnen worden met sumatriptan injecties of zuivere zuurstof.

Het onbegrip voor de aandoening is soms schrijnend. Een patiënt had vijf aanvallen per dag. Met sumatriptan injecties duurden deze slechts 5-10 min i.p.v. twee uren. Toen hij om een herhalingsrecept vroeg, zei de weekend arts: “dat is veel te duur, ziek het weekend maar uit”.

Er gloort echter hoop. Stereotactische stimulatie van de hypothalamus lijkt een veelbelovende nieuwe therapie om aanvallen te voorkomen. Patiënten met onbehandelbare chronische cluster hoofdpijn werden aanvalsvrij. Uiteraard dient deze kostbare ingreep eerst formeel geëvalueerd te worden. Voor subsidiëring hiervan kijk ik indringend naar de voorzitter van het “weesziekten initiatief” van ZonMW.

## **Narcolepsie**

Narcolepsie kent vier kernsymptomen:

- onbedwingbare aanvallen van slaap;
- plotseling kortdurend verlies van de spiertonus bij sterke emoties zoals lachen of schrikken. Het gezegde, “slap van het lachen”, komt hier vandaan;
- ongebruikelijk levendige dromen bij het in slaap vallen;
- onvermogen te bewegen bij het in slaap vallen of wakker worden.

Samen met Amerikaanse onderzoekers ontdekten promovendus Sebastiaan Overeem en neuroloog Lammers dat een tekort aan hypocretine, een neurotransmitter in de hypothalamus, de oorzaak is van narcolepsie. Het model hoe hypocretine tekort kan leiden tot aanvallen van narcolepsie, lijkt qua principe ook toepasbaar op andere aanvalsgewijze hersenaandoeningen. Wetenschappelijke kruisbestuiving dus.

## **Dankwoord**

Ik wil het College van Bestuur van de Leidse Universiteit en de Raad van Bestuur van het LUMC bedanken voor hun vertrouwen dat hoofdpijn klinisch en wetenschappelijk een belangrijk onderwerp is.

Hooggeleerde Roos, beste Raymund. Jouw lijfspreuk is “Brevitas syllabarum veri sigillum”. Tijdens je eigen oratie bedankte je ons beider opleider voor de “ruimte” die hij gaf aan zijn pupillen. Ik dank jou nu voor de ruimte die je mij hebt gegeven en dat je accepteert dat “zonder dwarsliggers er geen recht spoor is”.

Hooggeleerde Buruma, beste Onno. Jouw gegoochel met de “Co-assistenten hobbel” hieldt mij indertijd in het zadel. Jij formuleerde ook als eerste het begrip “paroxysmale neurologie”. Ik dank je voor je visie en je daadkracht.

Ik heb vele mentoren gehad. Eén hiervan was zeer speciaal. Mijn opleider, wijlen George Bruyn. Helaas kan hij deze dag niet meer meemaken. Ik heb mijn gevoelens reeds geuit in een “in memoriam”. Beste Rosemary, in jou dank ik George voor alles wat hij voor mij betekend heeft. Ik mis zijn wijze en stimulerende woorden.

Hooggeleerde Saxena, beste Pramod, mijn andere promotor en goede vriend. Samen hebben we wonderwel gesurfed op de serotonine en triptanen golf. Je bent nog jong van geest ! Wellicht nu de CGRP trein samen met Dr. Antoinette Maassen van de Brink ?

Hooggeleerde Frants, beste Rune. Een breedsprakige Fin, is een oxymoron. Je Finse grappen begrijp ik soms nog steeds niet. Verder kunnen wij lezen en schrijven. Vele samenwerkingen tussen klinici en genetici lopen stuk op verschillen in inzicht, karakter, en waardering voor elkaars inbreng. Zo niet de onze. Ik prijs mij buitengewoon gelukkig met jou te mogen samenwerken en je mijn vriend te mogen noemen.

Professor Welch, dear Mike, your charisma has motivated many scientists to engage a career in headache. For me it all started with a yellow Alfa spider and a few pitchers of frozen Margueritas. Thank you for luring me into the headache mafia.

Zeergeleerde Haan, beste Joost. Onze vriendschap begon met wijn, onze werkrelatie met een stukje over “confusional coma”. Daarna volgden vele gemeenschappelijke artikelen. Dat je mij ooit moest voortduwen tijdens een fietstocht was symbolisch. Jouw vermogen bondig en stapsgewijs nieuwe vondsten te bedenken en te publiceren heeft vele hoogleraren voortgebracht. Ik hoop dat de bevoegde instanties die unieke eigenschap spoedig zullen honoreren.

Collega stafleden en assistenten. Ik dank jullie voor jullie steun, vriendschap, hulp en bovenal acceptatie van mijn bijzondere privileges. Zonder jullie stond ik niet hier.

Annelies, ik ben blij dat je kunt blijven.

Patienten, dank voor de bereidwilligheid om mee te doen aan al die studies in de afgelopen jaren.



My friends from abroad, thank you so much for coming and joining me on this special occasion.

Dorota, Roderick en Rosanne. Ik ben verheugd en trots jullie hier op de eerste rij te zien zitten. Wetenschap is veel, jullie zijn alles voor mij.

Dames en heren studenten. In de afgelopen jaren heb ik talloze student-assistenten mogen begeleiden bij het doen van wetenschappelijk onderzoek. Zonder hun was veel werk niet mogelijk geweest. Ik ben er trots op dat zovele ex-studentassistenten zelf nu een bloeiende wetenschappelijke carrière hebben opgebouwd.

Tot slot wilde ik vijf promovendi van mij noemen:

Esther Kors

Gisela Terwindt

Antoinnette Maassen van de Brink

Krista Roon

Saskia Lesnik Oberstein

Alle vijf zijn afgelopen week bevallen of nog zwanger.

Waarom nu ?

Ik heb gezegd !





